



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Doença De Lyme e Hipoacúsia

Maria Constança Azeredo

ABRIL'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Doença de Lyme e Hipoacúsia

Maria Constança Azeredo

Orientado por:

Dr.ª Daniela Serras

ABRIL'2020

Resumo A Doença de Lyme é a doença transmitida por carrças mais prevalente na Europa. Em 5-10% dos casos ocorre Neuroborreliose, sendo a hipoacusia neurosensorial uma das possíveis manifestações.

O propósito desta revisão de literatura é apelar à consideração da Doença de Lyme no diagnóstico diferencial de hipoacusia. Isto por se tratar de uma causa reversível e que, na ausência de tratamento pode evoluir para doença grave. Para este efeito o presente trabalho caracteriza o quadro de apresentação de hipoacusia por Doença de Lyme, e revê os exames complementares de diagnóstico e o tratamento de Neuroborreliose.

A hipoacusia é neurosensorial e mais frequentemente descrita como unilateral, sendo que se pode apresentar como surdez súbita ou ter um decurso insidioso. Frequentemente acompanha-se por outros sintomas otorrinológicos. A presença de paralisia facial periférica ou radiculopatia dolorosa deve fazer suspeitar Neuroborreliose. Para o diagnóstico procuram-se sinais inflamatórios no LCR, bem como a produção intratecal de anticorpos específicos. A antibioterapia deve ter em conta a fase da doença, sendo ceftriaxona I.V ou doxiciclina oral opções a considerar.

Palavras Chave: hipoacusia; perda auditiva; Doença de Lyme; Neuroborreliose

Abstract Lyme Disease is the most common tickborne disease in Europe. In 5-10% of cases, there is involvement of the central or peripheral nervous system, being sudden onset of sensorineural hearing loss a possible presenting symptom.

This review aims to increase awareness of Borreliosis as a aetiological factor in sensorineural hearing loss, since it's a reversible cause that with adequate treatment may provide total recovery and prevent more severe forms of Lyme Disease. In this work it's described the otological manifestations, such as hearing loss of Neuroborreliosis, its diagnostic approach and therapeutics options.

The hearing loss is sensorineural, unilateral (in most cases) and can have a sudden onset or a progressive course. It is frequently associated with other otolaryngological symptoms. The presence of peripheral facial palsy or painful radiculopathy should raise the suspicion of Neuroborreliosis. For the diagnosis, inflammatory signs in the CSF and intrathecal production of specific antibodies should be searched. The stage of Lyme Disease influences the antibiotic choice, being IV ceftriaxone or oral doxycycline possible treatments.

Key-Words: hypacusis; hearing loss; Lyme Disease; Neuroborreliosis

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo	3
Introdução	5
Borrelia: da carraça ao Homem	5
Conhecer os fatores de risco - Anamnese	6
O quadro clínico de Neuroborreliose	7
Hipoacusia por Neuroborreliose	7
Exames Complementares de Diagnóstico de Neuroborreliose	9
Tratamento de Neuroborreliose	10
Conclusão	11
Agradecimentos	11
Bibliografia	11

Introdução

A Doença de Lyme, ou Borreliose, é amplamente conhecida pela sua fase inicial localizada (estadio I) com a lesão em alvo e eritema *migrans*. Esta lesão ocorre geralmente 7 - 10 dias após uma mordedura de carraça e regride frequentemente de modo espontâneo em 2-3 semanas. Contudo o quadro provocado por *Borrelia burgdorferi* pode ser muito mais variado. Para além do estadio I, a Doença de Lyme pode classificar-se em infeção disseminada precoce (estadio II) e disseminada tardia (estadio III). Podem ser afetadas articulações como o joelho ou tornozelo (Artrite de Lyme), e raramente ocorre afeção cutânea (Acrodermatite Crónica Atrófica), cardíaca (Cardite de Lyme) e ainda ocular. Em 5-10% dos casos ocorre a nível neurológico Neuroborreliose, onde se enquadra a manifestação de hipoacusia.

A Doença de Lyme apesar de ser frequente na Europa Central, parece ser uma doença de baixa incidência em Portugal e a hipoacusia neste contexto é também rara e ainda pouco estudada. A importância de considerar Neuroborreliose no diagnóstico diferencial de hipoacusia é relevante por ser uma causa reversível e, em raros casos, se não tratada pode progredir para doença grave. Este trabalho tem o intuito de caracterizar a hipoacusia e o quadro acompanhante e pretende-se ainda rever os exames complementares de diagnóstico e o tratamento de Neuroborreliose.

***Borrelia*: Da carraça ao Homem**

A Doença de Lyme é uma zoonose causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Este complexo inclui mais de 19 genospecies, nem todas patogénicas, que apresentam diferentes tropismos preferenciais. Por exemplo, *B. garinii* e *B. afzelii* são as mais prevalentes e clinicamente relevantes na Europa e causam frequentemente Neuroborreliose. *B. afzelii* causa também Acrodermatite Crónica Atrófica (1–4). Já na América do Norte a *B. burgdorferi sensu stricto* é a única clinicamente relevante e associa-se mais a Artrite de Lyme (4,5).

O vetor em causa é uma carraça que na Europa é de modo prevalente o *Ixodes ricinus* (1,5). Em Portugal encontra-se em toda a região a sul do Tejo, no distrito de Lisboa, no Litoral do Centro e do Norte e ainda na Madeira (6). A carraça alimenta-se de animais potencialmente colonizados por *Borrelia b.*. Ratos e ratazanas são reservatórios

permanentes de *Borrelia b.*, enquanto que animais como veados, vacas, lagartos, algumas aves, cães ou o Homem são possíveis hospedeiros (5). Após o período de alimentação, que pode durar até 7 dias, a carraça volta ao solo, necessitando de um ambiente relativamente húmido por exemplo em bosques ou matas.

Desde que a carraça inicia a mordedura para se alimentar, a *Borrelia b.* necessita de até 72 horas para conseguir ser transmitida ao Homem, uma vez que precisa de se deslocar do intestino para a saliva da carraça e só depois para o Homem (5). Isto implica que quanto mais tarde a carraça for removida, maior é a probabilidade da pessoa se encontrar infetada.

Borreliose é a doença transmitida por carraças mais prevalente na Europa, contudo outras co-infeções podem ocorrer com agentes como *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella*, *Brucella*, *Rickettsia* e *Babesia* (3,7).

Reconhecer os fatores de risco - Anamnese

As manifestações agudas que tornam a Doença de Lyme fácil de identificar, como a lesão em alvo ou o eritema *migrans* normalmente não estão presentes na Neuroborreliose, o que torna o seu diagnóstico particularmente desafiante. Conhecer os fatores de risco, pode ser uma ferramenta útil da anamnese para chegar ao diagnóstico.

É de relevo apurar se o doente habita ou trabalha num local epidemiologicamente endémico, se realizou viagens para zonas de risco, se tem contacto com animais hospedeiros de carraças ou se tem hobbies ao ar livre por exemplo caça, caminhadas por bosques, triatlo e yoga. A infeção pode ocorrer quer em ambientes rurais quer em parques ou parques de grandes cidades (5). O pico de incidência de Doença de Lyme ocorre no Verão, uma vez que é nesta altura que ocorre uma maior exposição às carraças. Contudo podem se passar vários meses após a mordedura até que Neuroborreliose se manifeste.

Deve-se averiguar se o doente teve lesão em alvo ou eritema *migrans*, por esta ser uma característica tão particular de Doença de Lyme. Contudo a ausência destas lesões cutâneas não exclui o diagnóstico de Doença de Lyme, visto que até 50% dos pacientes nunca as apresentou e que pode também não se recordar da mordedura de carraça.

A presença de quadro clínico arrastado com várias consultas de Neurologia e Otorrinolaringologia, e com etiologia ainda por esclarecer, deve levantar a suspeita de Neuroborreliose (8).

O quadro clínico de Neuroborreliose

A Neuroborreliose pode ser classificada quanto à localização da infecção no Sistema Nervoso Periférico (SNP) ou Sistema Nervoso Central (SNC) e quanto à duração dos sintomas (mais ou menos de 6 meses).

A fase inicial, que representa 95% dos casos, inclui sintomas presentes há menos de 6 meses. Nesta fase o SNP pode ser afetado nas raízes raquidianas, nos nervos cranianos ou nos nervos periféricos. Os sintomas podem ser radiculopatia dolorosa (Síndrome de Bannwarth); paralisia facial periférica, disfunção vestibulococlear, disunção oculomotora, entre outros. Por outro lado, a infecção na fase inicial no SNC provoca meningite linfocítica, encefalite e/ou mielite, e pode manifestar-se por ataxia cerebelosa, confusão, apraxia ou hemiparesia.

Os restantes 5% dos casos inserem-se na fase tardia de Neuroborreliose, podendo haver no SNP polineuropatia acompanhada de acrodermatite crónica atrófica, mononeuropatia ou radiculopatia e o SNC pode ser afetado por vasculite cerebral e encefalomielite progressiva com sintomas espásticos, incontinência miccional e marcha atáxica, entre outros. (9,10)

Fadiga, humor deprimido, dificuldade de cognição e concentração e alterações da memória e do comportamento são sintomas frequentemente encontrados em pacientes com Doença de Lyme e caracterizam a encefalopatia de Lyme. Halperin afirma que estes sintomas não são causados por infecção direta, mas antes por um estado de inflamação sistémica com repercussão neurológica. (11)

Hipoacúsia por Neuroborreliose

A hipoacúsia por Neuroborreliose é um sintoma relativamente raro e a evidência atual consiste, em grande parte, em casos clínicos descritos e em estudos sobre Neuroborreliose que incluem a perda auditiva geralmente de forma secundária.

A hipoacusia causada por Borreliose é neurossensorial, podendo manifestar-se de diversas formas. A maioria da evidência existente descreve hipoacusia como unilateral (7,12–14), contudo há também casos descritos de hipoacusia bilateral (8,15,16) ou assimétrica (17). Bertholon et al. sugerem a existência de dois padrões de hipoacusia distintos. No primeiro a hipoacusia neurossensorial é súbita e unilateral e associa-se a Doença de Lyme precoce disseminada, contrastando com o segundo padrão associado à fase de Neuroborreliose tardia com hipoacusia neurossensorial progressiva e bilateral. (15)

A severidade pode variar desde um quadro de hipoacusia acompanhado apenas por acúfenos ou discreta vertigem (12,13) a um quadro grave de encefalomielite com estado confusional agudo e com hipoacusia associada (8).

Relativamente à sintomatologia acompanhante é de referir que vertigens, tonturas e acúfenos estão frequentemente presentes. Sowula et al. estudaram pacientes atendidos em consulta de otorrinolaringologia (ORL) com diagnóstico de Doença de Lyme e outras co-infecção transmitidas por carrapatos. Dos 216 pacientes incluídos no estudo, 162 apresentavam sintomas de ORL. Verificou-se hipoacusia neurossensorial unilateral em 16,7% e hipersensibilidade auditiva <10%. Outros sintomas mais frequentes foram acúfenos (76,5%), vertigens e tonturas (53,7%), cefaleias (39%) e por vezes paralisia facial (<10%). (7)

Marcha atáxica é um sintoma raro de Neuroborreliose que habitualmente aparece acompanhado por outros sintomas como vertigens e hipoacusia. (15–17)

O síndrome de Bannwarth é uma das manifestações mais típicas de Neuroborreliose de fase inicial na Europa e manifesta-se por radiculopatia dolorosa. Por vezes associa-se a paralisia facial periférica uni- ou bilateral, mas outros nervos cranianos, como o vestibulococlear podem ser afetados (7). Ogrinc et al. estudaram 77 pacientes com o Síndrome de Bannwarth, e apesar de não haver referência a hipoacusia no estudo, verificaram que 19.5% dos pacientes apresentava vertigens. A radiculopatia dolorosa neste estudo registou o tronco como local mais frequente de dor, contudo todas as regiões podem ser afetadas (10). Assim sendo, num paciente com disfunção vestibulococlear associado a radiculopatia dolorosa ou a paralisia facial periférica deve-se suspeitar de Doença de Lyme.

Quanto à audiometria tonal, esta demonstra uma hipoacusia neurosensorial. Lorenzzi et al. realizaram um estudo observacional prospectivo com 47 pacientes com surdez súbita, sendo que 21.3% (N=10) eram seropositivos a *Borrelia b.* Os pacientes realizaram audiometria tonal e não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo seropositivo e o seronegativo (14). Note-se contudo, que neste estudo não houve confirmação diagnóstica com exame de LCR nem pesquisa de produção intratecal de anticorpos específicos. Será necessária mais investigação para perceber se a hipoacusia neurosensorial de Neuroborreliose tem um padrão característico ou não.

Exames Complementares de Diagnóstico de Neuroborreliose

Segundo a Federação Europeia de Sociedades de Neurologia (EFNS) os critérios de diagnóstico de Neuroborreliose são: sintomas neurológicos característicos; líquido cefalorraquidiano (LCR) com pleocitose; e produção intratecal de anticorpos específicos anti-*Borrelia b.*. Se apenas dois critérios estiverem presentes o diagnóstico considera-se possível e se os três estiverem presentes, o diagnóstico é definitivo. (9) De notar ainda que a Doença de Lyme é de notificação obrigatória em Portugal desde 1999.

Exame do LCR: O exame citológico e bioquímico típico do LCR demonstra pleiocitose linfocítica (na ordem dos 10-12 000 leucócitos/mm³), proteínas moderadamente elevadas e níveis de glucose não alterados. (18)

Serologia: Na maioria das infeções utiliza-se a pesquisa direta do agente através de culturas ou de técnicas de PCR. Contudo na Doença de Lyme, devido à baixa sensibilidade destas técnicas, prefere-se diagnosticar através da pesquisa de IgM ou IgG específicos. Atualmente os laboratórios realizam a serologia inicialmente por técnicas de ELISA, e se positiva, é confirmado por Imunoblot. A sensibilidade. É necessário ter em conta que caso os sintomas estejam presentes há mais de 6 meses o IgM não tem valor diagnóstico, sendo necessário IgG positivo. (19)

Produção intratecal de anticorpos específicos: Para a Neuroborreliose, o exame considerado *gold-standard* é a pesquisa de produção intratecal de anticorpos, também designado de Antibody Index (AI). Para realizar este cálculo será

necessário colher LCR e sangue no mesmo momento, de modo a analisar a relação de anticorpos específicos encontrados no LCR e no soro.

Na fase inicial de Neuroborreliose com sintomas há menos de 6 semanas a pesquisa de produção de anticorpos intratecais tem 67-85% de sensibilidade. Já na fase tardia de Neuroborreliose com sintomas há mais de seis meses, sensibilidade é >99%. (19)

Outros exames: O exame microscópico direto, a cultura e o PCR para detecção de DNA de *Borrelia b.* no LCR, não são recomendados de rotina por terem sensibilidade reduzida, estando reservados a raros casos de pacientes imunodeprimidos, com resultados dos exames padrão negativos. Outros exames laboratoriais como por ex. pesquisa de quimiocina CXCL 13, detecção de antígeno e o teste de transformação linfocítica, não são atualmente recomendados, sendo necessária mais evidência científica para a sua utilização na prática clínica. (9)

Tratamento de Neuroborreliose

A escolha de antibioterapia para a Neuroborreliose varia consoante o local afetado (SNP ou SNC) e consoante a duração de sintomas (fase inicial ou tardia), pelo que as recomendações da EFNS devem ser consultadas para realizar o tratamento mais apropriado. De um modo geral, ceftriaxona I.V 2g/dia durante 2-4 semanas pode ser utilizada. Para Neuroborreliose em fase inicial com afeção do SNP doxiciclina 200 mg/dia por 14 dias é também eficaz e seguro. Estas recomendações aguardam mais investigação científica, sendo que o tratamento da Neuroborreliose, especialmente na fase tardia, permanece em discussão aberta quanto à escolha do antibiótico, dose, modo de administração e quanto à duração de tratamento. (9)

No estudo de Sowula et al., realizado com 117 pacientes com sintomatologia de ORL e Doença de Lyme, verificaram que a combinação de ceftriaxona e rifampicina foi a mais eficaz para a eliminação de sintomas. Os autores sugerem que a antibioterapia seja mais eficaz em combinação, visto que a co-infeção por outros agentes como *Bartonella spp.* é relativamente frequente (7).

Após o tratamento na maioria dos casos os sintomas regredem de modo significativo, mesmo que por vezes possam persistir sintomas residuais.

Nota: O síndrome pós Doença de Lyme gera controvérsia na comunidade científica quanto à sua validade como entidade clínica. É descrita como sintomas inespecíficos que permanecem por mais de 6 meses após tratamento adequado. Os sintomas podem incluir fadiga, depressão do humor, cefaleias, alterações cognitivas, da memória e do sono. Contudo é consensual que a antibioterapia não é benéfica. Uma vez que os exames de serologia e o AI, podem permanecer positivos durante vários anos, não são adequados para monitorizar o tratamento nem verificar a eliminação de *Borrelia b.* (9)

Conclusão

A hipoacusia por Neuroborreliose é maioritariamente unilateral, mas pode também ser bilateral. Pode manifestar-se como surdez súbita, mas casos de hipoacusia incidiosa estão também descritos. Sintomas como tinído e vertigens estão frequentemente presentes. Apesar de serem sintomas que apenas se associam raramente a hipoacusia, a paralisia facial periférica e a radiculopatia dolorosa devem fazer suspeitar de Neuroborreliose. Por outro lado, a ausência de antecedentes de lesão em alvo ou mordedura de carraça não exclui a Doença de Lyme. Quanto ao diagnóstico definitivo, é necessário para além da clínica sugestiva, examinar o LCR e pesquisar a produção intratecal de anticorpos específicos. A antibioterapia é eficaz, mesmo que por vezes possam persistir sintomas residuais. Mais investigação será benéfica para perceber se há um padrão de audiometria característico da hipoacusia neurosensorial por Neuroborreliose.

Agradecimentos

Agradeço todo o apoio dado pelo Professor Doutor Óscar Dias e pela equipa da Clínica Universitária de Otorrinolaringologia. Agradeço ainda em especial à Dr.^a Daniela Serras como orientadora do presente trabalho final de mestrado.

Bibliografia

1. Springer A, Raulf M-K, Fingerle V, Strube C. *Borrelia* prevalence and species distribution in ticks removed from humans in Germany, 2013–2017. *Ticks Tick-Borne Dis.* Março de 2020;11(2):101363.

2. Estrada-Peña A, Cutler S, Potkonjak A, Vassier-Tussaut M, Van Bortel W, Zeller H, et al. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *Int J Health Geogr*. Dezembro de 2018;17(1):41.
3. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, Oei GA, Spanjaard L, Takumi K, et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol*. Agosto de 2016;42:66–76.
4. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex—clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect*. Abril de 2011;17(4):487–93.
5. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet*. Fevereiro de 2012;379(9814):461–73.
6. *Ixodes ricinus* - current known distribution: July 2019 [Internet]. [citado 27 de Março de 2020]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-july-2019>
7. Sowula K, Składzień J, Szaleniec J, Tomik J, Gawlik J. Otolaryngological symptoms in patients treated for tick-borne diseases. *Pol J Otolaringol*. Fevereiro de 2018;5.
8. Huda S, Wieshmann UC. Protracted neuroborreliosis - an unusual cause of encephalomyelitis. *BMJ Case Rep* 2012. Fevereiro de 2012;bcr1120115206.
9. Mygland Å, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis: Guidelines on neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. Janeiro de 2010;17(1):8-e4.
10. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, et al. Course and Outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 1 de Agosto de 2016;63(3):346–53.
11. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *J Neurol*. Junho de 2017;264(6):1292–7.
12. Amaro C d’Espiney, Branco G, Montalvão P, Saraiva J. Surdez súbita: o que nos escapa? Surdez como única apresentação de Doença de Lyme. *Rev Port Otorrinolaringol E Cir Cabeça E Pescoço*. 2013;51(4):259–63.
13. Iero I, Elia M, Cosentino FII, Lanuzza B, Spada RS, Toscano G, et al. Isolated monolateral neurosensory hearing loss as a rare sign of neuroborreliosis. *Neurol Sci*. 1 de Abril de 2004;25(1):30–3.
14. Lorenzi MC, Bittar RSM, Pedalini MEB, Zerati F, Yoshinari NH, Bento RF. Sudden Deafness and Lyme Disease: The Laryngoscope. *Fevereiro de 2003*;113(2):312–5.
15. Bertholon P, Cazorla C, Carricajo A, Oletski A, Laurent B. Bilateral sensorineural hearing loss and cerebellar ataxia in the case of late stage Lyme disease. *Braz J Otorhinolaryngol*. Novembro de 2012;78(6):124.
16. Verma V, Roman M, Shah D, Zaretskaya M, Yassin MH. A case of chronic progressive Lyme encephalitis as a manifestation of late Lyme neuroborreliosis. *Infect Dis Rep*. 11 de Dezembro de 2014;6(4).

17. Jozefowicz-Korczynska M, Zamyslowska-Szmytko E, Piekarska A, Rosiak O. Vertigo and Severe Balance Instability as Symptoms of Lyme Disease—Literature Review and Case Report. *Front Neurol*. 12 de Novembro de 2019;10:1172.
18. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D, et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine Mal Infect*. Março de 2019;49(2):121–32.
19. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld K-P, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect*. Fevereiro de 2018;24(2):118–24.